

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA
COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude
Rhodia Services
Direction de la Propriété
Industrielle
25, quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

23 décembre 1999 (23.12.99)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

R 98080

AVIS IMPORTANT

Demande internationale no

PCT/FR99/01442

Date du dépôt international (jour/mois/année)

16 juin 1999 (16.06.99)

Date de priorité (jour/mois/année)

16 juin 1998 (16.06.98)

Déposant

RHODIA CHIMIE etc

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:

AU,CN,EP,IL,JP,KP,KR,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CU,CZ,DE,DK,EA,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,
HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,
SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le

23 décembre 1999 (23.12.99) sous le numéro WO 99/65853

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

J. Zahra

no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

uwr

PCT

28 FÉV 2000

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

INFORMATIONS RELATIVES AUX
OFFICES ELUS QUI ONT RECU
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Destinataire:

DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude
Rhodia Services
Direction de la Propriété
Industrielle
25, quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

16 février 2000 (16.02.00)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

R 98080

INFORMATION IMPORTANTE

Demande internationale no

PCT/FR99/01442

Date du dépôt international (jour/mois/année)

16 juin 1999 (16.06.99)

Date de priorité (jour/mois/année)

16 juin 1998 (16.06.98)

Déposant

RHODIA CHIMIE etc

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ,

TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

Bureau international d l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 G nève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Kiwa Mpay *KMP*

no de téléphone (41-22) 338.83.38

A2

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude
RHODIA CHIMIE
Direction de la Propriété
25, quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 14.11.2000

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
R 98080

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR99/01442

Date du dépôt international (jour/mois/année)
16/06/1999

Date de priorité (jour/mois/année)
16/06/1998

Déposant
RHODIA CHIMIE et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Roche, S

Tél. +49 89 2399-8031



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 16 NOV 2000

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

| | | |
|--|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire R 98080 | POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) | |
| Demande internationale n° PCT/FR99/01442 | Date du dépôt international (jour/mois/année) 16/06/1999 | Date de priorité (jour/mois/année) 16/06/1998 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07C51/367 | | |
| Déposant RHODIA CHIMIE et al. | | |

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

| | |
|--|--|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/01/2000 | Date d'achèvement du présent rapport 14.11.2000 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé Kurlandczyk, A N° de téléphone +49 89 2399 8332 |



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/01442

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1-17 version initiale

Revendications, N°:

1-26 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/01442

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

| | |
|--|----------------------------|
| Nouveauté | Oui : Revendications 1-24 |
| | Non : Revendications 25-26 |
| Activité inventive | Oui : Revendications 1-24 |
| | Non : Revendications |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-26 |
| | Non : Revendications |

2. Citations et explications voir feuille séparée

Point V

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 EP 0 578 550 A (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 janvier 1994 (1994-01-12)
D2 US 5 248 816 A (SHUTTLEWORTH R ET AL) 28 septembre 1993 (1993-09-28)
D3 US 4 337 355 A (NAKAJIMA K ET AL) 29 juin 1982 (1982-06-29)
D4 US 4 401 830 A (UMUMURA S ET AL) 30 août 1983 (1983-08-30)

Le procédé selon la revendication 1 est nouveau. Il représente une alternative non évidentes aux procédés mentionnés dans la présent description et en particulier au procédé selon D1. Ceci vaut aussi pour les revendications dépendantes 2-24.

Les revendications 1-24 satisfont aux exigences des Art 33(2) et (3) PCT.

Les utilisations selon les revendications 25 et 26 sont décrites dans les documents D1-D4.

Le fait que le procédé selon la revendication 1 est nouveau ne confère pas de nouveauté aux composés p-hydroxymandéliques utilisés dans les revendications 25 et 26. En conséquence les revendications 25 et 26 ne satisfont pas aux exigences des Articles 33(2) PCT.

TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 16 NOV 2000

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)

| | | |
|--|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire R 98080 | POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) | |
| Demande internationale n° PCT/FR99/01442 | Date du dépôt international (jour/mois/année) 16/06/1999 | Date de priorité (jour/mois/année) 16/06/1998 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07C51/367 | | |
| Déposant RHODIA CHIMIE et al. | | |

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I ☒ Base du rapport
 - II ☐ Priorité
 - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☐ Certains documents cités
 - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

| | |
|--|--|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/01/2000 | Date d'achèvement du présent rapport 14.11.2000 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé Kurlandczyk, A N° de téléphone +49 89 2399 8332  |

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/01442

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1-17 version initiale

Revendications, N°:

1-26 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01442

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

| | |
|--|----------------------------|
| Nouveauté | Oui : Revendications 1-24 |
| | Non : Revendications 25-26 |
| Activité inventive | Oui : Revendications 1-24 |
| | Non : Revendications |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-26 |
| | Non : Revendications |

2. Citations et explications
voir feuille séparée

Point V

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 EP 0 578 550 A (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 janvier 1994 (1994-01-12)
D2 US 5 248 816 A (SHUTTLEWORTH R ET AL) 28 septembre 1993 (1993-09-28)
D3 US 4 337 355 A (NAKAJIMA K ET AL) 29 juin 1982 (1982-06-29)
D4 US 4 401 830 A (UMUMURA S ET AL) 30 août 1983 (1983-08-30)

Le procédé selon la revendication 1 est nouveau. Il représente une alternative non évidentes aux procédés mentionnés dans la présent description et en particulier au procédé selon D1. Ceci vaut aussi pour les revendications dépendantes 2-24.

Les revendications 1-24 satisfont aux exigences des Art 33(2) et (3) PCT.

Les utilisations selon les revendications 25 et 26 sont décrites dans les documents D1-D4.

Le fait que le procédé selon la revendication 1 est nouveau ne confère pas de nouveauté aux composés p-hydroxymandéliques utilisés dans les revendications 25 et 26. En conséquence les revendications 25 et 26 ne satisfont pas aux exigences des Articles 33(2) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference R 98080 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/FR99/01442 | International filing date (day/month/year) 16 June 1999 (16.06.99) | Priority date (day/month/year) 16 June 1998 (16.06.98) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 51/367 | | |
| Applicant RHODIA CHIMIE | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 13 January 2000 (13.01.00) | Date of completion of this report 14 November 2000 (14.11.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/01442

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-17, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-26, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/01442

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-24 | YES |
| | Claims | 25-26 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-24 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-26 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 578 550 (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 January 1994 (1994-01-12);
- D2: US-A-5 248 816 (SHUTTLEWORTH R. ET AL.) 28 September 1993 (1993-09-28);
- D3: US-A-4 337 355 (NAKAJIMA K. ET AL.) 29 June 1982 (1982-06-29);
- D4: US-A-4 401 830 (UMUMURA S. ET AL.) 30 August 1983 (1983-08-30).

The method according to Claim 1 is novel. It represents a non-obvious alternative to the methods referred to in the present description and, in particular, to the method as described in D1. This is also true for dependent Claims 2 to 24.

Claims 1 to 24 satisfy the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

The uses according to Claims 25 and 26 are described in documents D1 to D4.

The fact that the method according to Claim 1 is novel does not make the p-hydroxymandelic compounds used in Claims 25 and 26 novel. Consequently, Claims 25 and 26 do not satisfy the requirements of PCT Article 33(2).



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | | |
|---|--|--|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 51/367, 59/64, 59/52, 51/377, 45/67 | | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 99/65853 |
| | | | (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01442 (22) Date de dépôt international: 16 juin 1999 (16.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/07586 16 juin 1998 (16.06.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHO- DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JOUVE, Isabelle [FR/FR]; 4, rue Bossuët, F-69740 Genas (FR). FOURNET, Frédéric [FR/FR]; 18, montée Lyvet, F-69270 Couzon au Mont d'Or (FR). FRAGON, Jean [FR/FR]; 6, rue Théophile Gautier, F-69330 Meyzieu (FR). (74) Mandataire: DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude; Rhodia Ser- vices, Direction de la Propriété Industrielle, 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR). | | (81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale. | |
| (54) Title: METHOD FOR PREPARING P-HYDROXYMANDELIC COMPOUNDS OPTIONALLY SUBSTITUTED | | | |
| (54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES P-HYDROXYMANDELIQUES EVENTUELLEMENT SUBSTITUES | | | |
| (57) Abstract | | | |
| <p>The invention concerns a method for preparing p-hydroxymandelic compounds optionally substituted and their derivatives. More particularly, it concerns a method for preparing p-hydroxymandelic acid and methoxy-3 p-hydroxymandelic acid and their derivatives. The invention concerns a method for preparing p-hydroxymandelic compounds optionally substituted and their derivatives, which consists in condensing in water, in the presence of an alkaline agent, an aromatic compound bearing at least a hydroxyl group and whereof the position in para is free, with glyoxylic acid, said method being characterised in that the reaction is carried out in the presence of an efficient amount of a compound bearing at least two carboxylic functions.</p> | | | |
| (57) Abrégé | | | |
| <p>La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés. Elle vise plus particulièrement la préparation de l'acide p-hydroxymandélique et de l'acide méthoxy-3 p-hydroxymandélique et dérivés. L'invention a pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés qui consiste à effectuer la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, ledit procédé étant caractérisé par le fait que la réaction est conduite en présence d'une quantité efficace d'un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques.</p> | | | |

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroon | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES P-HYDROXYMANDELIQUES
EVENTUELLEMENT SUBSTITUES

5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés.

 Dans l'exposé qui suit de l'invention, on entend par "composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués" un composé aromatique au moins porteur d'un groupe -CHOH-COOH en position para d'un groupe
10 hydroxyle.

 La présente invention vise plus particulièrement la préparation de l'acide p-hydroxymandélique et de l'acide méthoxy-3 p-hydroxymandélique.

 L'une des voies de synthèse classique des acides p-hydroxymandéliques
15 consiste à effectuer la condensation en milieu alcalin, de l'acide glyoxylique sur le phénol et/ou ses dérivés correspondants.

 Le rendement est limité par le fait que la réaction de condensation n'est pas sélective et conduit également aux acides o-hydroxymandéliques et aux acides dimandéliques.

20 De plus, le rendement réactionnel est diminué en raison d'une réaction secondaire parasite. En effet, l'acide glyoxylique en milieu alcalin aqueux, est transformé selon la réaction de Cannizaro, en acides oxalique et glycolique.

 Pour éviter que cette réaction de Cannizaro devienne prépondérante et détruise l'acide glyoxylique, on a proposé selon FR-A 2 132 364 de conduire la
25 réaction de condensation, en milieu aqueux dilué et à basse température ou température ambiante.

 Compte-tenu de la difficulté d'obtenir des rendements réactionnels satisfaisants, il importe de contrôler les différents paramètres de procédé et, en particulier, la qualité de l'acide glyoxylique engagé.

30 Le procédé le plus important d'un point de vue industriel de préparation de l'acide glyoxylique, consiste à oxyder le glyoxal par l'acide nitrique. On obtient ainsi des solutions aqueuses d'acide glyoxylique, qui, outre le glyoxal n'ayant pas réagi, contiennent également de l'acide oxalique, des acides organiques, tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide glycolique et de l'acide nitrique.

35 Jusqu'à présent, on n'a pas cessé de chercher de nouvelles méthodes de séparation et de purification de l'acide glyoxylique.

 C'est ainsi que l'on a proposé dans DE-A 1 198 339, un procédé qui permet d'éliminer tout d'abord l'acide nitrique, puis l'acide oxalique à l'aide de résines

échangeuses d'ions basiques, puis le glyoxal et les autres impuretés par surconcentration de la solution et cristallisation.

On a divulgué dans DE-A 2 501 743, un procédé selon lequel l'acide glyoxylique est séparé de ces impuretés par extraction à l'aide d'alcools aliphatiques ou cycloaliphatiques ou d'esters d'alcools aliphatiques à faible condensation en carbone.

On a également décrit dans FR-A 2 552 426, un procédé d'obtention de solutions aqueuses d'acide glyoxylique exemptes d'autres acides qui consiste à traiter la solution de départ par un composé azoté organique, de préférence une amine tertiaire à une température au plus égale à 50°C puis à extraire l'acide glyoxylique par épuisement de la phase organique avec de l'eau, à une température plus élevée.

On note donc dans l'état de la technique, un souci constant de fournir une solution d'acide glyoxylique débarrassée de ses impuretés.

Allant à l'encontre de cet enseignement, on a trouvé que, dans le cadre de la préparation des composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués, la condensation de l'acide glyoxylique et du phénol correspondant est effectuée avec un rendement accru dès lors que ladite réaction est conduite en présence d'un acide dicarboxylique mis en oeuvre en une certaine quantité.

La présente invention a précisément pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés qui consiste à effectuer la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, ledit procédé étant caractérisé par le fait que la réaction est conduite en présence d'une quantité efficace d'un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques.

Conformément au procédé de l'invention, la mise en oeuvre du catalyseur de l'invention permet d'accroître le rendement réactionnel.

Un autre avantage du procédé de l'invention est qu'il peut faire appel à un acide glyoxylique plus technique et contenant entre autres de l'acide oxalique.

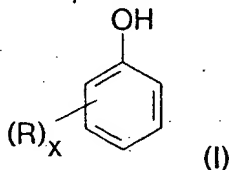
Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement au phénol mais aussi aux phénols substitués ayant au moins une position en para- non substituée.

Le noyau aromatique est porteur d'au moins un groupe hydroxyle mais il peut être également porteur d'un ou plusieurs autres substituants. Généralement,

par plusieurs substituants, on définit moins de quatre substituants par noyau aromatique.

N'importe quel substituant peut être présent dans la mesure où il n'interfère pas dans la réaction de l'invention.

- 5 Ainsi, le procédé de l'invention est bien adapté pour s'appliquer aux composés aromatiques hydroxylés répondant à la formule suivante (I) :



dans ladite formule (I) :

- la position en para est libre,
- 10 - x est un nombre entier compris entre 1 et 4,
- R représente :
 - . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone choisi parmi les groupes alkyle, alkoxy, hydroxyalkyle, cycloalkyle, aryle, phénoxy,
 - 15 alkoxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkoxyalkylène,
 - . un groupe hydroxyle,
 - . un groupe -CHO,
 - . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de
 - 20 brome.
 - . deux groupes R placés sur deux atomes de carbone vicinaux peuvent former ensemble et avec les atomes de carbone qui les portent un cycle benzénique.

On donne ci-après des exemples de radicaux R susceptibles d'être portés par le noyau aromatique :

- radicaux alkyle tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, n-octyle, éthyl-2 hexyle, décyle, octadécyle, eicosyle,
- radicaux alkoxy tels que méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy,
- 30 isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, hexyloxy, décyloxy, hexadécyloxy, octadécyloxy ou un radical phénoxy,
- radicaux hydroxyalkyle tels que hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, hydroxyhexyle, hydroxydécyle,
- radicaux cycloalkyle tels que cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle,

- radicaux fluoroalkyle tels que fluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, fluoroéthyle, trifluoro-1,1,1 éthyle, pentafluoroéthyle, fluoropropyle, fluorobutyle, trifluoroamyle,
- radicaux hydroxyalkoxyalkylène tels que hydroxyméthoxyéthylène, hydroxyéthyl di-(oxyéthylène), hydroxyéthyl tri-(oxyéthylène), hydroxyéthoxypropylène-1,2, hydroxyéthoxybutylène, hydroxypropyloxypropylène, hydroxybutyloxybutylène, hydroxybutyl di-(oxybutylène),
- atomes d'halogène tels que fluor, chlore, brome ou iode.

On met en oeuvre tout préférentiellement dans le procédé de l'invention, les composés aromatiques hydroxylés répondant à la formule générale (I) dans laquelle :

- x est égal à 0, 1, 2 ou 3,
- R représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :
 - . un atome d'hydrogène,
 - . un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - . un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - . un groupe - OH,
 - . un groupe - CHO,
 - . un atome d'halogène.
 - . un groupe - CF₃

Encore plus préférentiellement, on choisit les composés de formule (I) dans laquelle les radicaux R identiques ou différents sont un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle ou isobutyle, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone comme les radicaux méthoxy ou éthoxy, un groupe - CHO ou un atome de chlore et x est de préférence égal à 0 ou 1.

A titre illustratif de composés répondant à la formule (I), on peut mentionner :

- ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 0, tels que le phénol,
- ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 1, tels que :
 - . la pyrocatechine
 - . la résorcine
 - . l'o-crésol
 - . le m-crésol
 - . l'éthyl-2 phénol

- . l'éthyl-3 phénol
- . le propyl-2 phénol
- . le sec-butyl-2 phénol
- . le tert-butyl-2 phénol
- 5 . le tert-butyl-3 phénol
- . le méthoxy-2 phénol (gaïacol)
- . le méthoxy-3 phénol
- . l'éthoxy-2 phénol (guétol)
- . l'isopropoxy-2 phénol
- 10 . l'aldéhyde salicylique
- . le salicylate de méthyle
- . le chloro-2 phénol
- . le chloro-3 phénol
- . le nitro-3 phénol
- 15 - ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 2, tels que :
 - . le diméthyl-2,3 phénol
 - . le diméthyl-2,5 phénol
 - . le diméthyl-3,5 phénol
 - . l'hydroxy-2 acétamido-5 benzaldéhyde
 - 20 . l'hydroxy-2 éthamido-5 benzaldéhyde
 - . le dichloro-2,3 phénol
 - . le dichloro-2,5 phénol
 - . le dichloro-3,5 phénol
 - . le pyrogallol
- 25 - ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 3, tels que :
 - . le triméthyl 2,3,5 phénol
 - . le di-tert butyl-3,5 phénol
 - . le trichloro-2,3,5 phénol
- ceux répondant à la formule (I) présentant un radical naphtalénique, tels que :
 - 30 . le naphtol-1
 - . le naphtol-2
 - . le dihydroxy-1,2 naphtalène
 - . le dihydroxy-1,5 naphtalène
 - . le dihydroxy-2,3 naphtalène
 - 35 . le dihydroxy-2,6 naphtalène
 - . le dihydroxy-2,7 naphtalène
 - . le bromo-6 naphtol-2

- ceux répondant à la formule (I) présentant un enchaînement de noyaux benzéniques :

- . le phénoxy-2 phénol
- . le phénoxy-3 phénol

5 Parmi la liste des composés précités, les composés aromatiques porteurs d'au moins un groupe hydroxyle mis en oeuvre préférentiellement sont : le phénol, l'o-crésol, le m-crésol, l'éthyl-3 phénol, le tert-butyl-2 phénol, le gaïacol, le guétol.

10 En ce qui concerne la nature du catalyseur mis en oeuvre, on peut faire appel à un acide au moins difonctionnel répondant à la formule (II) suivante :



15 dans ladite formule (II), R_1 représente un lien valentiel ou un radical hydrocarboné éventuellement substitué comportant de 1 à 40 atomes de carbone.

20 Plus précisément, dans la formule (II), R_1 symbolise un radical hydrocarboné, substitué ou non qui peut être un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical carbocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un radical hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

25 Conviennent tout particulièrement bien à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un lien valentiel ou un radical divalent ayant de préférence de 1 à 15 atomes de carbone.

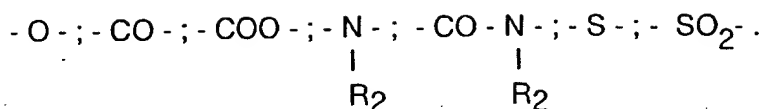
Sont particulièrement bien adaptés à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un reste aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

30 Plus précisément, R_1 représente un reste aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs insaturations sur la chaîne, généralement, 1 à 3 insaturations qui peuvent être des doubles liaisons simples ou conjuguées ou des triples liaisons.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement :

35 (1) - interrompue par l'un des groupes suivants dénommés Y :

7



dans ces formules R_2 représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un radical méthyle ou éthyle ou un radical de type $-(CH_2)_p - COOH$ dans lequel p est un nombre compris entre 1 et 5,

(2) - et/ou porteuse de l'un des substituants suivants :

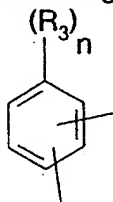
- OH ; - COOH ; - CHO ; - NO₂ ; - CN ; - NH₂ ; - SH ; - X ; - CF₃.

- NH - [(CH₂)_p - COOH] ou - N - [(CH₂)_p - COOH]₂

avec X représentant . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome et p ayant la signification donnée précédemment.

Conviennent également à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un reste hydrocarboné aromatique monocyclique ou polycyclique.

R_1 représente préférentiellement un reste hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (III) :



(III)

dans ladite formule (III) :

- n est un nombre entier de 0 à 4, de préférence de 0 à 3,

- R_3 représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :

. un atome d'hydrogène,

. un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

. un radical alkoxy linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

. un radical méthylène ou éthylène dioxy,

. un groupe - CHO,

. un radical phényle ou benzyle,

. un atome d'halogène.

Encore plus préférentiellement, on choisit les composés de formule (II) dans laquelle le radical R_1 répond à la formule (III) dans laquelle les radicaux R_3 identiques ou différents sont un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical méthoxy, un groupe - CHO.

Les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques peuvent répondre à la formule générale (II) dans laquelle le radical R_1 représente un reste divalent hydrocarboné aromatique polycyclique ; les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho condensés, ortho- et péri-condensés. On peut citer plus particulièrement, un reste naphtylénique ; lesdits cycles pouvant être substitués par 1 à 4 radicaux R_3 de préférence 1 à 3, R_3 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du reste hydrocarboné aromatique de formule générale (III).

Dans la formule générale (II) des composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques, R_1 peut représenter également un reste carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par 1 à 5 radicaux R_3 de préférence 1 à 3, R_3 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du reste hydrocarboné aromatique de formule générale (III).

Comme exemples préférés de radicaux R_1 , on peut citer les radicaux cyclohexane-diyle, éventuellement substitué par des radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques peuvent également répondre à la formule (II) dans laquelle R_1 représente un radical divalent constitué par un enchaînement de deux à quatre restes tels que définis précédemment, reste aliphatique, reste aromatique ou cycloaliphatique. Ceux-ci peuvent être reliés entre eux par un lien valentiel ou par un groupe fonctionnel qui peut être notamment un groupe choisi parmi les groupes dénommés Y.

On donne ci-après quelques exemples de radicaux R_1 :

- $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 -$;
- $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$
- $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4 -$
- $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$
- $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 -$
- $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$

A titre de catalyseurs convenant à la présente invention, on peut citer tout particulièrement les composés porteurs d'au moins deux fonctions carboxyliques suivants :

- les acides aliphatiques dicarboxyliques tels que :

- . l'acide oxalique
- . l'acide malonique
- . l'acide succinique
- . l'acide glutarique
- 5 . l'acide adipique
- . l'acide diméthyl-2,4 adipique
- . l'acide pimélique
- . l'acide subérique
- . l'acide azélaïque
- 10 . l'acide sébacique
- . l'acide dodécane dioïque
- . l'acide fumarique
- . l'acide maléique
- les acides cycloalcanedicarboxyliques tels que l'acide cyclohexane
- 15 dicarboxylique-1,4,
- les acides aromatiques dicarboxyliques tels que :
 - . l'acide phtalique
 - . l'acide isophtalique
 - . l'acide téréphtalique
 - 20 . l'acide phénylènediacétique
 - . l'acide naphtalène dicarboxylique-1,5
 - . l'acide naphtalène dicarboxylique-1,6
 - . l'acide diphénylcarboxylique-4,4'
 - . l'acide diphénylcarboxylique-3,3'
 - 25 . l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-4) phényle
 - . l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-3)phényle
 - . la dihydroxycarbonyl-4,4' diphénylsulfone
 - . la dihydroxycarbonyl-3,3' diphénylsulfone
- les acides pyrimidines ou imidazoles dicarboxyliques.
- 30 Dans la liste des acides dicarboxyliques précités, les composés mis en oeuvre préférentiellement sont : l'acide oxalique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide glutarique, l'acide adipique, l'acide sébacique, l'acide phtalique, l'acide isophtalique, l'acide téréphtalique.
- Sont également parfaitement bien adaptés à la mise en oeuvre du procédé
- 35 de l'invention, les acides aminopolycarboxyliques. Comme exemples d'acides aminopolycarboxyliques susceptibles d'être mis en oeuvre dans le procédé de l'invention, on peut mentionner entre autres :
 - . l'acide éthylènediaminotétracétique (E.D.T.A.)

. l'acide diéthylènetriaminopentacétique (D.T.P.A.)

. l'acide nitrilotriacétique (N.T.A.)

. l'acide N-(2-hydroxyéthyl)éthylène diaminotriacétique (H.E.D.T.A.)

5 Parmi les acides aminopolycarboxyliques précités, on choisit préférentiellement, l'acide éthylènediaminotétracétique.

Selon le procédé de l'invention, la réaction est conduite en présence d'un hydroxyde de métal alcalin qui peut être l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

Pour des considérations économiques, on choisit préférentiellement l'hydroxyde de sodium.

10 En ce qui concerne les concentrations et les quantités de réactifs à mettre en oeuvre, on définit ci-après les conditions préférées.

Conformément au procédé de l'invention, on fait appel à une solution d'acide glyoxylique. La concentration de ladite solution n'est pas critique et peut varier largement, par exemple, entre 15 et 70 % en poids. On a recours, d'une
15 manière préférée, aux solutions commerciales dont la concentration est d'environ 50 %.

Selon le procédé de l'invention, on fait réagir l'acide glyoxylique sur le composé aromatique hydroxylé de formule (I) en excès. Le rapport molaire entre le composé aromatique hydroxylé de formule (I) et l'acide glyoxylique varie entre
20 1,5 et 4,0 et est choisi préférentiellement entre 2,0 et 3,0.

La solution d'hydroxyde de métal alcalin mise en oeuvre a une concentration généralement comprise entre 10 et 50 % en poids. La concentration de la solution de départ n'est pas critique. Toutefois, comme la concentration du composé aromatique hydroxylé de formule (I) est
25 avantageusement faible dans le milieu réactionnel, on utilise une solution diluée de métal alcalin pour effectuer la dilution du milieu réactionnel.

La quantité d'hydroxyde de métal alcalin introduite dans le milieu réactionnel tient compte de la quantité nécessaire pour salifier la fonction hydroxyle du composé aromatique hydroxylé de formule (I) et de la quantité nécessaire pour
30 salifier la fonction carboxylique de l'acide glyoxylique.

Si le composé aromatique hydroxylé de formule (I) présente des fonctions salifiables autres que le groupe hydroxyle, on introduit donc la quantité d'hydroxyde de métal alcalin nécessaire pour salifier toutes les fonctions salifiables qui peuvent être des groupes hydroxyle et/ou des fonctions
35 carboxylique COOH.

Généralement, la quantité d'hydroxyde de métal alcalin peut varier largement et être égale ou voisine de la stoechiométrie ou en excès.

Généralement, la quantité d'hydroxyde de métal alcalin varie entre 80 et 120 % de la quantité stoechiométrique.

La concentration du composé aromatique hydroxylé de formule (I) est comprise de préférence entre 0,5 et 1,5 moles/litre, et plus particulièrement aux
5 environs de 1 mole/litre.

En ce qui concerne la quantité de catalyseur mise en oeuvre, celle-ci est déterminée de telle sorte que le rapport molaire entre le catalyseur et le composé aromatique hydroxylé de formule (I) se situe entre 0,005 et 0,025 et de préférence entre 0,01 et 0,02.

10 La quantité de catalyseur mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles de catalyseur et le nombre de moles d'acide glyoxylique est choisie avantageusement entre 0,5 et 2,5 % de préférence, entre 1 et 2 %.

Le catalyseur préféré est l'acide oxalique.

15 Les solutions commerciales d'acide glyoxylique peuvent contenir de très faibles quantités d'acide oxalique. L'acide oxalique de la réaction peut donc être fourni en partie par la solution de départ. Dans ce cas, il y aura lieu de compléter la quantité d'acide oxalique par addition d'acide oxalique ou de tout autre acide dicarboxylique de telle sorte que l'on respecte les rapports précités.

20 Selon un mode de réalisation préférée de l'invention, on met en oeuvre avantageusement une solution d'acide glyoxylique comprenant de 0,6 à 3 %, de préférence, de 1,2 à 2,6 % en poids d'acide oxalique exprimé par rapport au poids d'acide glyoxylique.

La température de la réaction est choisie avantageusement entre 20°C et 60°C, et de préférence entre 30°C et 40°C.

25 Le procédé de l'invention est conduit à pression atmosphérique mais sous atmosphère contrôlée de gaz inertes, de préférence d'azote ou de gaz rares, en particulier d'azote.

On donne ci-après un mode préféré de réalisation pratique de l'invention.

30 Dans un milieu réactionnel comprenant le composé aromatique hydroxylé de formule (I), de l'eau et de l'hydroxyde de métal alcalin en quantité nécessaire pour salifier le groupe hydroxyle et d'autres éventuelles fonctions salifiables du composé de formule (I), on introduit la solution d'acide glyoxylique et le catalyseur et en parallèle la solution d'hydroxyde de métal alcalin mis en oeuvre en une quantité nécessaire pour salifier la fonction COOH.

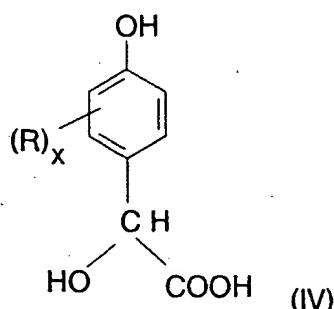
35 On maintient le milieu réactionnel sous agitation et à la température choisie dans l'intervalle précité pendant une durée variable allant de 1 à 10 heures.

Une autre variante d'exécution de l'invention consiste à rajouter le catalyseur de la réaction non pas dans la solution aqueuse d'acide glyoxylique, mais simultanément avec le composé aromatique hydroxylé de formule (I).

En fin de réaction, on sépare l'acide p-hydroxymandélique éventuellement substitué obtenu sous forme salifiée selon les techniques classiques de séparation, notamment par cristallisation.

Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement bien lorsque l'on fait appel à une solution aqueuse d'acide glyoxylique comprenant des acides monofonctionnels tels que l'acide acétique, formique et glycolique et notamment lorsqu'il y a présence d'acide acétique dont la concentration varie entre 0,1 et 3 %.

Le procédé de l'invention conduit à l'obtention de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués qui peuvent être représentés par la formule (IV) suivante :



dans ladite formule (IV), R et x ayant la signification donnée dans la formule (I).

Ces produits sont particulièrement intéressants car ce sont des produits intermédiaires permettant entre autres, d'obtenir par réduction, des acides hydroxyarylacétiques ou par oxydation, des acides hydroxyarylglyoxyliques (= hydroxyaryl α -oxo acétiques) ou des aldéhydes hydroxyaromatiques.

Une application préférée de l'invention est la préparation d'aldéhydes hydroxyaromatiques, par oxydation des composés de formule (IV) obtenus selon l'invention.

L'oxydation des composés de formule (IV) peut être conduite selon les techniques décrites dans la littérature. Ainsi, on peut se référer à P. HEBERT [Bull. Soc. Chim. France, 27, p.45-55(1920)] et à NAGAI SHIGEKI et al, [JP-A 76/128934]. L'oxydation est généralement conduite par l'oxygène ou l'air sous pression, en présence d'un catalyseur approprié tel que par exemple, les dérivés du chrome, cobalt, cuivre, vanadium ou osmium.

Ainsi, l'invention permet d'accéder facilement à l'hydroxy-4 benzaldéhyde et à la vanilline et ses analogues, par exemple éthyl-3, isopropyl-3 vanilline, par

oxydation respectivement de l'acide p-hydroxymandélique et des acides méthoxy-3 p-hydroxymandélique, éthoxy-3 p-hydroxy-mandélique, ou isopropoxy-3 p-hydroxymandélique.

- 5 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois la limiter.
 Dans les exemples, les pourcentages indiqués sont exprimés en poids.
 Les abréviations mentionnées dans les exemples ont la signification suivante :

- 10 nombre de moles de gaïacol transformées
 Conversion (TT) = $\frac{\text{nombre de moles de gaïacol transformées}}{\text{nombre de moles de gaïacol introduites}}$
 nombre de moles d'acide mandélique formées
 15 Rendement (RR) = $\frac{\text{nombre de moles d'acide mandélique formées}}{\text{nombre de moles d'acide glyoxylique introduites}}$
 nombre de moles d'acide mandélique formées
 Sélectivité (RT) = $\frac{\text{nombre de moles d'acide mandélique formées}}{\text{nombre de moles de gaïacol transformées}}$
 20

Exemple 1

- 25 Dans un réacteur en verre d'un litre muni d'une double-enveloppe, d'une électrode de pH, d'une sonde de température, d'un réfrigérant, d'une arrivée de gaz inerte et d'une agitation mécanique, on charge :

- 600 g d'eau distillée,
- 91,6 g (0,687 mol) d'une solution aqueuse de soude à 30 %,
- 93 g (0,750 mol) de gaïacol

- 30 On établit l'atmosphère inerte et l'on porte le mélange réactionnel à 35°C et l'on ajoute simultanément en 2 heures, 50,7 g (0,380 mol) d'une solution aqueuse de soude à 30 % et 55,2 g d'une solution aqueuse d'acide glyoxylique à 50 % en poids. On ajoute avec l'acide glyoxylique, de l'acide oxalique mis en jeu en une quantité telle qu'il représente 0,75 % en poids de la solution d'acide glyoxylique.

- 35 La solution d'acide glyoxylique mise en jeu contient de l'acide oxalique à raison de 0,3 %, des acides carboxyliques inférieurs tels que l'acide acétique à raison de 0,9 % , de l'acide formique et glycolique en une quantité respective inférieure à 0,1 %.

On maintient le mélange réactionnel à 35°C pendant 2 heures.

En fin de réaction, on dose les produits de la réaction par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 5 - conversion :
 . TT = 47,3 %
 - acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique :
 . RR = 79,7 %
 . RT = 84,2 %
 10 - acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique :
 . RR = 4,8 %
 . RT = 5,1 %
 - acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 :
 . RR = 8,0 %
 15 . RT = 4,0 %.

Exemple comparatif 2

On reproduit l'exemple 1 à la différence que l'on ne charge pas d'acide oxalique.

- 20 Les résultats obtenus sont les suivants :
 - conversion ;
 . TT = 46,1 %
 - acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique :
 . RR = 76,9 %
 25 . RT = 83,0 %
 - acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique :
 . RR = 5,1 %
 . RT = 5,5 %
 - acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 :
 30 . RR = 7,5 %
 . RT = 4,1 %

Exemple 3

- 35 Dans cet exemple, on reproduit l'exemple 1 mais en mettant en oeuvre une solution d'acide glyoxylique à 50 % contenant 0,4 % en poids d'acide oxalique.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- conversion ;
 . TT = 48 %

- acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique :

. RR = 79,3 %

. RT = 83,1 %

- acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique :

5 . RR = 5,6 %

. RT = 5,8 %

- acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 :

. RR = 8,0 %

. RT = 4,2 %

10

Exemples 4 à 8

Dans la série d'exemples qui suit, on reproduit l'exemple 1 mais l'on met en oeuvre d'autres types d'acides dicarboxyliques tels que l'acide malonique, succinique ainsi que l'E.D.T.A.

15 La solution d'acide glyoxylique mise en jeu contient de l'acide oxalique à raison de 0,09 %, des acides carboxyliques inférieurs tels que l'acide acétique à raison de 1 % , de l'acide formique et glycolique en une quantité respective inférieure à 0,3 %.

20 Toutes les conditions des exemples et les résultats obtenus sont consignés dans le tableau I.

Tableau I

| Ref. ex. | acide dicarboxylique (%) | TT | RR | | | RT | | |
|-------------|--------------------------------|------|------|-------|-----|------|-------|-----|
| | | | para | ortho | di | para | ortho | di |
| 4 | - | 45,2 | 77,5 | 4,9 | 7,6 | 84,3 | 5,3 | 4,1 |
| 5 | acide oxalique (2,0 %) | 47,8 | 80,1 | 4,8 | 8,1 | 83,0 | 5,0 | 4,2 |
| 6 | acide malonique (2,0 %) | 46,1 | 80,2 | 5,2 | 7,6 | 84,8 | 5,5 | 4,1 |
| 7 | acide succinique (1,9 %) | 48,0 | 81,4 | 5,6 | 8,0 | 85,0 | 5,8 | 4,2 |
| 8 | E.D.T.A. (1,5 %) | 44,5 | 80,6 | 4,9 | 7,7 | 88,0 | 5,4 | 4,2 |

* = acide dicarboxylique exprimé en % molaire par rapport à l'acide glyoxylique.

5 Exemples 9 à 11

Dans les exemples suivants, on augmente la quantité d'acide oxalique mis en oeuvre dans la solution d'acide glyoxylique.

On suit le protocole opératoire de l'exemple 1 et l'on met en oeuvre une solution d'acide glyoxylique à 50 % dont la composition est donnée dans les

10 exemples 4 à 8.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau II

| Ref. ex. | acide oxalique* | TT | RR | | | RT | | |
|----------|-----------------|------|------|-------|-----|------|-------|-----|
| | | | para | ortho | di | para | ortho | di |
| 9 | 1,00 | 45,2 | 79,5 | 5,1 | 7,6 | 86,7 | 5,6 | 4,1 |
| 10 | 1,29 | 47,8 | 80,1 | 4,8 | 8,1 | 83,0 | 5,0 | 4,2 |
| 11 | 1,78 | 46,1 | 76,5 | 4,8 | 8,0 | 83,0 | 5,2 | 4,3 |

* = concentration d'acide oxalique en % poids dans la solution d'acide glyoxylique.

5

Dans ledit tableau, les abréviations ortho, para et di signifient :

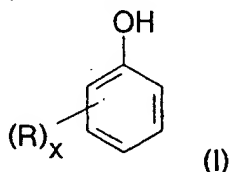
- acide hydroxy-4 méthoxy-3 mandélique = para
- acide hydroxy-2 méthoxy-3 mandélique = ortho
- acide hydroxy-2 méthoxy-3 dimandélique-1,5 = di

10

REVENDEICATIONS

1 - Procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés qui consiste à effectuer la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, ledit procédé étant caractérisé par le fait que la réaction est conduite en présence d'une quantité efficace d'un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé répond à la formule suivante (I) :



dans ladite formule (I) :

- la position en para est libre,
- x est un nombre entier compris entre 1 et 4,
- R représente :
 - . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone choisi parmi les groupes alkyle, alkoxy, hydroxyalkyle, cycloalkyle, aryle, phénoxy, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkoxyalkylène,
 - . un groupe hydroxyle,
 - . un groupe -CHO,
 - . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.
 - . deux groupes R placés sur deux atomes de carbone vicinaux peuvent former ensemble et avec les atomes de carbone qui les portent un cycle benzénique.

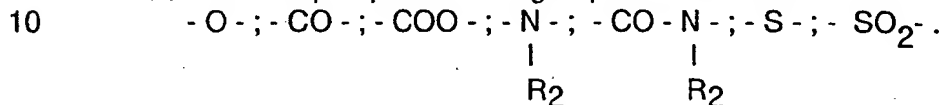
3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé répond à la formule (I) dans laquelle :

- x est égal à 0, 1, 2 ou 3,
- R représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :
 - . un atome d'hydrogène,

- . un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - . un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - 5 . un groupe - OH,
 - . un groupe - CHO,
 - . un atome d'halogène.
 - . un groupe - CF₃
- 10 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé répond à la formule (I) dans laquelle les radicaux R identiques ou différents sont un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe - CHO, un atome de chlore et x est
- 15 de préférence égal à 0 ou 1.
- 5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé par le fait que le composé aromatique hydroxylé de formule (I) est le phénol, l'o-crésol, le m-crésol, l'éthyl-3 phénol, le tert-butyl-2 phénol, le gaïacol, le guétol, l'isopropoxy-2
- 20 phénol.
- 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule suivante (II) :
- 25
- $$\text{HOOC} - \text{R}_1 - \text{COOH} \quad (\text{II})$$
- dans ladite formule (II), R₁ représente un lien valentiel ou un radical hydrocarboné éventuellement substitué comportant de 1 à 40 atomes de
- 30 carbone.
- 7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R₁ symbolise un radical hydrocarboné, substitué ou
- 35 non qui peut être un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical carbocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un radical hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

8 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R_1 représente un reste aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs insaturations sur la chaîne, généralement, 1 à 3 insaturations qui peuvent être des doubles liaisons simples ou conjuguées ou des triples liaisons ; la chaîne hydrocarbonée pouvant être éventuellement :

(1) - interrompue par l'un des groupes suivants dénommés Y :



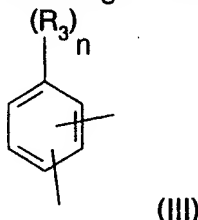
dans ces formules R_2 représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical de type $-(CH_2)_p - COOH$ dans lequel p est un nombre compris entre 1 et 5,

(2) - et/ou porteuse de l'un des substituants suivants :

- OH ; - COOH ; - CHO ; - NO₂ ; - CN ; - NH₂ ; - SH ; - X ; - CF₃.
- NH - [(CH₂)_p - COOH] ou - N - [(CH₂)_p - COOH]₂

avec X représentant . un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome et p ayant la signification donnée précédemment.

9 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R_1 représente un reste hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (III) :



dans ladite formule (III) :

- n est un nombre entier de 0 à 4, de préférence de 0 à 3,

- R_3 représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :

. un atome d'hydrogène,

. un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

. un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

. un radical méthylène ou éthylène dioxy,

. un groupe - CHO,

- . un radical phényle ou benzyle,
- . un atome d'halogène.

5 10 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle le radical R_1 représente un reste divalent hydrocarboné aromatique polycyclique ; les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péri-condensés.

10 11 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle, R_1 représente un reste carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle.

15 12 - Procédé selon l'une des revendications 6 à 11 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la formule (II) dans laquelle R_1 représente un radical divalent constitué par un enchaînement de deux à quatre restes tels que définis
20 précédemment, reste aliphatique, reste aromatique ou cycloaliphatique, reliés entre eux par un lien valentiel ou par un groupe fonctionnel.

13 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que le catalyseur est un composé porteur d'au moins deux fonctions carboxyliques répondant à la
25 formule (II) choisi parmi :

- les acides aliphatiques dicarboxyliques tels que :

. l'acide oxalique

"acide malonique

"acide succinique

"acide glutarique

"acide

"acide 4 adipique

est voisin ou égale de la quantité
des groupements salifiables du

. l'acide maléique

- les acides cycloalcanedicarboxyliques tels que l'acide cyclohexane dicarboxylique-1,4,

- les acides aromatiques dicarboxyliques tels que :

5 . l'acide phtalique

. l'acide isophtalique

. l'acide téréphtalique

. l'acide phénylènediacétique

. l'acide naphtalène dicarboxylique-1,5

10 . l'acide naphtalène dicarboxylique-1,6

. l'acide diphénylcarboxylique-4,4'

. l'acide diphénylcarboxylique-3,3'

. l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-4) phényle

. l'oxyde de bis(hydroxycarbonyl-3)phényle

15 . la dihydroxycarbonyl-4,4' diphénylsulfone

. la dihydroxycarbonyl-3,3' diphénylsulfone

- les acides pyrimidines ou imidazoles dicarboxyliques.

- les acides aminopolycarboxyliques:

. l'acide éthylènediaminotétracétique (E.D.T.A.)

20 . l'acide diéthylènetriaminopentacétique (D.T.P.A.)

. l'acide nitrilotriacétique (N.T.A.)

. l'acide N-(2-hydroxyéthyl)éthylène diaminotriacétique (H.E.D.T.A.)

14 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisé par le fait que la
25 solution aqueuse d'acide glyoxylique comprend des acides monofonctionnels, notamment de 0,1 à 3 % d'acide acétique.

15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que la
30 solution aqueuse d'acide glyoxylique à une concentration variant de 15 à 70 % en poids, de préférence aux environs de 50 % en poids.

16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisé par le fait que le
rapport molaire entre le composé aromatique hydroxylé de formule (I) et l'acide
glyoxylique varie entre 1,5 et 4,0 et est choisi préférentiellement entre 2,0 et 3,0.

35

17 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé par le fait que la
quantité d'hydroxyde de métal alcalin est voisine ou égale de la quantité
stoechiométrique nécessaire pour salifier tous les groupements salifiables du

composé aromatique hydroxylé de formule (I) et pour salifier la fonction carboxylique de l'acide glyoxylique.

5 18 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisé par le fait que la concentration du composé aromatique hydroxylé de formule (I) est comprise de préférence entre 0,5 et 1,5 moles/litre, et plus particulièrement aux environs de 1 mole/litre.

10 19 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 18 caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur mise en oeuvre est telle que le rapport molaire entre le catalyseur et le composé aromatique hydroxylé de formule (I) se situe entre 0,005 et 0,025 et de préférence entre 0,01 et 0,02.

15 20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 19 caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles de catalyseur et le nombre de moles d'acide glyoxylique est choisie entre 0,5 et 2,5 % de préférence, entre 1 et 2 %.

20 21 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 20 caractérisé par le fait que le catalyseur est apporté tout ou partie par la solution aqueuse d'acide glyoxylique.

22 - Procédé selon la revendication 21 caractérisé par le fait que la solution d'acide glyoxylique comprend de 0,6 à 3 %, de préférence, de 1,2 à 2,6 % en poids d'acide oxalique exprimé par rapport au poids d'acide glyoxylique.

25 23 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 22 caractérisé par le fait que le catalyseur est introduit avec la solution aqueuse d'acide glyoxylique ou dans le milieu de départ, comprenant le composé aromatique hydroxylé de formule (I) et l'hydroxyde de métal alcalin.

Procédé selon l'une des revendications 1 à 23 caractérisé par le fait que la température de réaction varie entre 20°C et 60°C, de préférence entre 30°C et 50°C.

Les groupes aryles éventuellement substitués
peuvent être introduits par une méthode de fabrication
intermédiaire telle que la formation d'arylglyoxyliques ou des

- 26 - Utilisation de l'acide p-hydroxymandélique et des acides méthoxy-3 p-hydroxymandélique, éthoxy-3 p-hydroxy-mandélique ou isopropoxy-3 p-hydroxymandélique obtenu selon le procédé de préparation décrit dans l'une des revendications 1 à 24 pour la fabrication de l'hydroxy-4 benzaldéhyde et de la vanilline et analogues par oxydation desdits acides.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C51/367 C07C59/64 C07C59/52 C07C51/377 C07C45/67

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| A | EP 0 578 550 A (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 January 1994 (1994-01-12) the whole document | 1 |
| X | claims 18,19 | 25,26 |
| X | US 5 248 816 A (SHUTTLEWORTH R ET AL) 28 September 1993 (1993-09-28) the whole document | 25,26 |
| X | US 4 337 355 A (NAKAJIMA K ET AL) 29 June 1982 (1982-06-29) the whole document | 25,26 |
| X | US 4 401 830 A (UMUMURA S ET AL) 30 August 1983 (1983-08-30) the whole document | 25,26 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 1999

Date of mailing of the international search report

20/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (31) 70 340 2040 Telex 31 651 000 01

Authorized officer

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 578550 | A | 12-01-1994 | FR 2693458 A | 14-01-1994 |
| | | | DE 69306869 D | 06-02-1997 |
| | | | DE 69306869 T | 22-05-1997 |
| | | | JP 2518792 B | 31-07-1996 |
| | | | JP 6179637 A | 28-06-1994 |
| | | | NO 932510 A | 11-01-1994 |
| | | | US 5430183 A | 04-07-1995 |
| <hr/> | | | | |
| US 5248816 | A | 28-09-1993 | AU 650172 B | 09-06-1994 |
| | | | AU 2624192 A | 22-04-1993 |
| | | | CA 2080279 A | 12-04-1993 |
| | | | DE 69213637 D | 17-10-1996 |
| | | | DE 69213637 T | 23-01-1997 |
| | | | EP 0536960 A | 14-04-1993 |
| | | | JP 5201917 A | 10-08-1993 |
| | | | ZA 9207686 A | 06-05-1994 |
| <hr/> | | | | |
| US 4337355 | A | 29-06-1982 | NONE | |
| <hr/> | | | | |
| US 4401830 | A | 30-08-1983 | JP 56099440 A | 10-08-1981 |
| | | | DE 3100374 A | 19-11-1981 |
| | | | FR 2473508 A | 17-07-1981 |
| | | | GB 2067988 A,B | 05-08-1981 |
| <hr/> | | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/01442

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C51/367 C07C59/64 C07C59/52 C07C51/377 C07C45/67

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A | EP 0 578 550 A (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 janvier 1994 (1994-01-12) le document en entier | 1 |
| X | revendications 18,19 | 25,26 |
| X | US 5 248 816 A (SHUTTLEWORTH R ET AL) 28 septembre 1993 (1993-09-28) le document en entier | 25,26 |
| X | US 4 337 355 A (NAKAJIMA K ET AL) 29 juin 1982 (1982-06-29) le document en entier | 25,26 |
| X | US 4 401 830 A (UMUMURA S ET AL) 30 août 1983 (1983-08-30) le document en entier | 25,26 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (071) 701 240, 2040, 21 551 000

Fonctionnaire autorisé

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 578550 | A | 12-01-1994 | FR 2693458 A | 14-01-1994 |
| | | | DE 69306869 D | 06-02-1997 |
| | | | DE 69306869 T | 22-05-1997 |
| | | | JP 2518792 B | 31-07-1996 |
| | | | JP 6179637 A | 28-06-1994 |
| | | | NO 932510 A | 11-01-1994 |
| | | | US 5430183 A | 04-07-1995 |
| ----- | | | | |
| US 5248816 | A | 28-09-1993 | AU 650172 B | 09-06-1994 |
| | | | AU 2624192 A | 22-04-1993 |
| | | | CA 2080279 A | 12-04-1993 |
| | | | DE 69213637 D | 17-10-1996 |
| | | | DE 69213637 T | 23-01-1997 |
| | | | EP 0536960 A | 14-04-1993 |
| | | | JP 5201917 A | 10-08-1993 |
| | | | ZA 9207686 A | 06-05-1994 |
| ----- | | | | |
| US 4337355 | A | 29-06-1982 | AUCUN | |
| ----- | | | | |
| US 4401830 | A | 30-08-1983 | JP 56099440 A | 10-08-1981 |
| | | | DE 3100374 A | 19-11-1981 |
| | | | FR 2473508 A | 17-07-1981 |
| | | | GB 2067988 A, B | 05-08-1981 |
| ----- | | | | |

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

| | | |
|--|---|---|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire R98080 | POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER | |
| Demande internationale n° PCT/FR 99/01442 | Date du dépôt international (jour/mois/année) 16/06/1999 | (Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 16/06/1998 |
| Déposant RHODIA CHIMIE et al. | | |

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

- ☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES P-HYDROXYMANDELIQUES EVENTUELLEMENT SUBSTITUES

5. En ce qui concerne l'abrégé,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

/FR 99/01442

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C51/367 C07C59/64 C07C59/52 C07C51/377 C07C45/67

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A | EP 0 578 550 A (RHONE-POULENC CHIMIE) 12 janvier 1994 (1994-01-12) le document en entier | 1 |
| X | revendications 18,19 ---- | 25,26 |
| X | US 5 248 816 A (SHUTTLEWORTH R ET AL) 28 septembre 1993 (1993-09-28) le document en entier ---- | 25,26 |
| X | US 4 337 355 A (NAKAJIMA K ET AL) 29 juin 1982 (1982-06-29) le document en entier ---- | 25,26 |
| X | US 4 401 830 A (UMUMURA S ET AL) 30 août 1983 (1983-08-30) le document en entier ----- | 25,26 |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR 99/01442

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 578550 | A | 12-01-1994 | FR 2693458 A | 14-01-1994 |
| | | | DE 69306869 D | 06-02-1997 |
| | | | DE 69306869 T | 22-05-1997 |
| | | | JP 2518792 B | 31-07-1996 |
| | | | JP 6179637 A | 28-06-1994 |
| | | | NO 932510 A | 11-01-1994 |
| | | | US 5430183 A | 04-07-1995 |
| ----- | | | | |
| US 5248816 | A | 28-09-1993 | AU 650172 B | 09-06-1994 |
| | | | AU 2624192 A | 22-04-1993 |
| | | | CA 2080279 A | 12-04-1993 |
| | | | DE 69213637 D | 17-10-1996 |
| | | | DE 69213637 T | 23-01-1997 |
| | | | EP 0536960 A | 14-04-1993 |
| | | | JP 5201917 A | 10-08-1993 |
| | | | ZA 9207686 A | 06-05-1994 |
| ----- | | | | |
| US 4337355 | A | 29-06-1982 | NONE | |
| ----- | | | | |
| US 4401830 | A | 30-08-1983 | JP 56099440 A | 10-08-1981 |
| | | | DE 3100374 A | 19-11-1981 |
| | | | FR 2473508 A | 17-07-1981 |
| | | | GB 2067988 A,B | 05-08-1981 |
| ----- | | | | |